

**BETA-SYMPATHIKOLYSE UND
PLASMASPIEGEL VON PINDOLOL
BEIM MENSCHEN**

Klaus Wagner

1975

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.N.Zöllner

B E T A - S Y M P A T H I K O L Y S E
U N D
P L A S M A S P I E G E L V O N P I N D O L O L
B E I M M E N S C H E N

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Wagner

aus Ulm

München 1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.H.Lydtin
	Prof.Dr.N.Zöllner
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.W.Felix
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Februar 1975

MEINER FRAU

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Adrenerge Rezeptoren und deren Blockade	1
1.1 Begriffsdefinition	1
1.2 Objektivierung der Beta-Rezeptorenblockade	3
1.3 Wirkungsprofil der Beta-Rezeptorenblocker	3
2. Problemstellung	6
3. Pharmakokinetik	8
II. METHODIK	13
1. Fluorometrie	13
2. Analytik von Pindolol	13
3. Auswahl der Patienten und Probanden	18
3.1 Vorversuche anfreiwilligen Probanden	18
3.2 Bestimmung der Plasmaspiegel von Pindolol (Visken ^R) bei Patienten der poliklinischen Ambulanz	18
3.3 Bestimmung der Plasmaspiegel von Pindolol (Visken ^R) bei Hypertonikern im Rahmen einer offenen klinisch-experimentellen Studie	19
3.4 Bestimmung der Plasmaspiegel von Pindolol (Visken ^R) nach intravenöser Injektion im Rahmen einer klinisch-experimentellen Studie	20

	Seite
III. ERGEBNISSE	21
1. Plasmaspiegel freiwilliger Probanden	21
2. Plasmaspiegel bei Patienten der poliklinischen Ambulanz	22
3. Plasmaspiegel bei Hypertonikern	23
4. Plasmaspiegel nach intravenöser Injektion	24
5. Laboruntersuchungen	24
6. Belastungsherzfrequenz unter Therapie mit Pindolol (Visken ^R)	25
IV. DISKUSSION	27
V. TABELLEN UND ABBILDUNGEN	35
VI. ZUSAMMENFASSUNG	57
VII. LITERATUR	59

I. EINLEITUNG

1. Adrenerge Rezeptoren und deren Blockade

1.1 Begriffsdefinition

D a l e stellte 1906 erstmals fest, daß erregende Adrenalinwirkungen auf Organe verschiedener Tierspezies durch Mutterkornalkaloide aufgehoben werden können, hemmende Adrenalinwirkungen dagegen unbeeinflußt bleiben. Er schloß aus seinen Beobachtungen auf die Existenz zweier gegensinnig wirkender adrenerger Rezeptoren in einem Organ (Lit. bei L y d t i n 1970).

A h l q u i s t entwickelte 1948 die Vorstellung, daß sogenannte Alpha-Rezeptoren, charakterisiert als unterschiedliche spezifische Erregbarkeitsmuster bestimmter Organe gegenüber sympathikomimetisch wirksamen Substanzen, den meisten erregenden Sympathikuswirkungen zuzuordnen seien, entsprechende als Beta-Rezeptoren bezeichnete Erregungsmuster den meisten hemmenden Sympathikuswirkungen zugeschrieben werden können

(A h l q u i s t 1948, L y d t i n 1970).

In den letzten Jahren wurde von L a n d s et al. (1964 u. 1967) eine weitere Unterteilung der Beta-Rezeptoren in Beta-1- und Beta-2-Rezeptoren vorgeschlagen. Erregung der Beta-1-Rezeptoren bewirkt Zunahme der Herzfrequenz und der Herzkraft, vermehrte Lipolyse und Darmerschaffung, Erregung der Beta-2-Rezeptoren

bewirkt Abnahme des Tonus der Gefäße, der Bronchien und der Uterusmuskulatur neben vermehrter Glykogenolyse und Milchsäurebildung.

Der Begriff "Rezeptor" umschreibt allgemein einen pharmakologischen Befund, der sich durch Reaktion einer chemischen Substanz mit einer spezifischen chemischen Gruppe in einem Organ ergibt. Die adrenergen Rezeptoren scheinen mit dem Adenylcyclase-System in enger Beziehung zu stehen (Hornbrock 1970, Robison et. al. 1967, Sutherland u. Rall 1960).

Antagonisten der beta-adrenergen Agonisten, die als Beta-Rezeptorenblocker oder Beta-Sympathikolytika bezeichnet werden, wurden als neues Therapieprinzip in die Arzneimitteltherapie kardiovaskulärer Erkrankungen eingeführt. Die Beta-Blockade wird als spezifische kompetitive Hemmung der als typisch betaadrenerge Effekte klassifizierten Wirkung einer adrenergen Stimulation definiert (Lydtin 1970).

Beta-Rezeptorenblocker sind in ihrer chemischen Struktur untereinander verwandt. Diese Strukturspezifität charakterisiert auch die adrenerg erregenden Substanzen und ist mit der Notwendigkeit eines bestimmten Grades an Komplementarität zwischen Substanz und Rezeptor, die erst eine Reaktion mit dem Rezeptor möglich macht, zu erklären. Für die beta-blockierende Wirkung sind die N-Alkyl-Gruppe (meist drei Kohlenstoffatome in Iso-Stellung) und die OH-Gruppe der Seitenkette von Bedeutung (Ariëns 1967).

Die L-Derivate weisen eine erheblich stärkere beta-blockierende Aktivität als die D-Derivate auf (Barret u. Cullum 1968).

1.2. Objektivierung der Beta-Rezeptorenblockade

Im pharmakologischen Versuch wird die Wirksamkeit der Prüfsubstanz gegenüber einer durch Isoprenalin, dem klassischen Beta-Stimulator, induzierten Tachykardie und Blutdrucksenkung am anästhesierten Versuchstier als Ausdruck einer Beta-Blockade gemessen. Beim in vitro-Versuch wird die Hemmung der adrenalinbedingten Amplitudenzunahme eines isolierten Meerschweinchenvorhofes als Beta-Blockade gewertet. Ruhefrequenzsenkung beim Versuchstier bzw. Verminderung der Schlagfrequenz und Abnahme der Kontraktionsamplitude beim Meerschweinchenvorhof sind als Ausdruck der chinidinartig-kardio-depressiven Wirkung der Substanz anzusehen.

Im klinischen Versuch wird entsprechend der Fragestellung der Isoprenalinantagonismus, der Einfluß auf die Belastungsherzfrequenz und der Rückgang der ST-Senkung im EKG nach Therapie mit Beta-Rezeptorenblockern ausgewertet (B l i n k s 1967, B r i c k 1968, F l e c k e n s t e i n et al. 1967, 1968, B a r r e t u. F i t z g e r a l d 1968, B a r r e t u. C a r t e r 1970, J o h n s s o n et al. 1971, K a l t e n b a c h et al. 1970, S a a m e l i 1967a, 1967b, 1972).

1.3 Wirkungsprofil der Beta-Rezeptorenblocker

Die Reaktion einer Substanz mit dem Rezeptor setzt eine Affinität zu dem Rezeptor voraus. Entfaltet die Substanz eine Eigenwirkung, auch als intrinsic activity oder intrinsic-adrenerge Wirkung bezeichnet, dann ist sie als Agonist anzusehen. Der ideale Antagonist dagegen besitzt zwar Affinität zum Rezeptor, aber keine intrinsic-adrenerge Eigenwirkung. Ein Teil der Beta-Rezeptoren-

blocker weist eine intrinsic-adrenerge Eigenwirkung auf. Diese wird im pharmakologischen Versuch am Modell der reserpinisierten, adrenaletomierten und vago-tomierten Katze geprüft (A r i ë n s 1967, B a r r e t u. F i t z g e r a l d 1968, S a a m e l i 1972).

Neben der blockierenden und der intrinsic-adrenergen Wirkung zeigen manche Beta-Rezeptorenblocker eine antiarrhythmische Wirkung gegenüber durch Strophantin oder Digitalis-Glykoside ausgelösten Herzrhythmusstörungen und eine kardiodepressive Wirkung (= negative Ino-u. Chronotropie). Erstere wird auf eine Veränderung des Natrium-Einstromes und Kalium-Ausstromes an der Herzmuskelzelle bei Erregung zurückgeführt, letztere auf eine Hemmung des Calcium-Einstromes in die erregte Zelle (D o h a d w a l l a 1969, N a y l e r et al. 1969, S a a m e l i 1967a, 1967b).

Als therapeutische Breite der Beta-Blocker wird das Verhältnis zwischen der negativ inotropen und der beta-adrenergisch blockierenden Wirksamkeit angesehen (S a a m e l i 1967a).

In den letzten Jahren wurden Beta-Rezeptorenblocker entwickelt, die eine große Affinität zu bestimmten Organen besitzen. Besonders die kardioselektiven Blocker haben therapeutische Bedeutung erlangt (A u g s t e i n et al. 1973, B a r r e t et al. 1968, D u n l o p and S h a n k s 1968).

Indikationen für Beta-Rezeptorenblocker sind das hyperkinetische Herzsyndrom, die Angina Pectoris, supraventrikuläre Extrasystolen und Tachykardien, digitalisbedingte Rhythmusstörungen, die idiopathische subvalvuläre Aortenstenose, das Phäochromocytom und die thyreotoxische Krise (Lit. bei L y d t i n 1970). Auch über Therapieerfolge bei labiler und essentieller Hypertonie wurde berichtet

(L y d t i n et al. 1972, W a l t e r et al. 1971).
Kontraindikationen sind die manifeste Herzinsuffizienz,
das Asthma bronchiale und AV-Überleitungsstörungen
höheren Grades (Lit. bei L y d t i n 1970).

2. Problemstellung

Die für einen therapeutischen Effekt erforderliche Dosis eines Beta-Rezeptorenblockers weist erhebliche inter- und intraindividuelle Unterschiede auf. Der adrenergen Ausgangslage des Individuums mit ihren physiologischen Schwankungen dürfte dabei große Bedeutung zukommen (B e n d e r et al. 1969, C h a m b e r l a i n 1966, S c h n e c k et al. 1972). Andere Untersuchungen deuten auch einen Zusammenhang zwischen der Länge der Therapie und dem therapeutischen Effekt an. So erreichten L y d t i n et al. (1972) bei oraler Langzeittherapie mit Propranolol bei Hypertonikern einen eindeutig blutdrucksenkenden Effekt, während andere Autoren (B e l l o et al. 1967, M o l z a h n et al. 1968 und U l r y c h et al. 1968) im akuten Versuch nach i.v. Gabe von Propranolol bei Hypertonikern keine Blutdrucksenkung registrieren konnten. W a l t e r et al. (1971) beobachteten in einer klinischen Doppelblindstudie mit Pindolol bei Hypertonikern, daß im Anschluß an eine vierwöchige Therapie-dauer während der Placeboperiode die Blutdruckwerte die Ausgangslage nicht wieder voll erreichten, also einen "carry-over" -Effekt zeigten. Von diesen Beobachtungen ausgehend interessierte uns die inter- und intraindividuelle Variabilität des Plasmaspiegels bei dem Beta-Rezeptorenblocker P i n d o l o l (Visken^R), nachdem eine große Variationsbreite der pharmakokinetischen Eigenschaften der Beta-Rezeptorenblocker bekannt ist. Besonders bemerkenswert erscheint dabei die Arbeit von S h a n d et al. (1970), in der über siebenfache interindividuelle

Plasmaspiegelschwankungen von Propranolol nach oraler Gabe berichtet wurde. Plasmaspiegel- bzw. Blutspiegeluntersuchungen im Rahmen klinisch-experimenteller Studien haben den Vorteil, daß Dosis-Wirkungsbeziehungen aufgrund objektiver Daten untersucht werden können. Der Untersucher ist nicht allein auf die Zuverlässigkeit des Patienten oder Probanden angewiesen, sondern hat eine objektive Kontrolle über die vorschriftsmäßige Einnahme des Pharmakons.

Der von uns gewählte Beta-Rezeptorenblocker P i n d o l o l (Visken^R) ist ein Blocker ohne unspezifische Membranwirkung, aber mit geringer sympathikotoner Eigenwirkung (F r i c k et al. 1970, G i u d i c e l l i et al. 1969, H i l l u. T u r n e r 1969, L u b a w s k i u. W a l e 1969, S a a m e l i 1967a, 1967b).

3. P h a r m a k o k i n e t i k

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit den Zeitabläufen bei der Absorption, Verteilung, Umwandlung und Ausscheidung von Pharmaka im Organismus. Zur Gewinnung von Daten werden Arzneimittelkonzentrationen in Proben leicht zugänglicher Körperflüssigkeiten, Geweben und in Exkreten gemessen. Der Wirkstoffbestimmung im Blut kommt naturgemäß dabei die größte Bedeutung zu. Wir haben hier zwischen Vollblut-, Plasma-, Serum-, und Plasmawasser-Analysen je nach Fragestellung und technischen Gegebenheiten zu unterscheiden.

Es seien hier nur einige für die Höhe des Blutspiegels wichtige Faktoren genannt: Arzneiform, Resorptionsort, pH und Durchblutung am Resorptionsort, Peristaltik und Füllungszustand des Gastrointestinaltraktes, humorale Veränderungen (z.B. pathologisch vermehrte Eiweißkörper), Metabolisierung und Funktionszustand der Ausscheidungsorgane.

Die biologische Reaktion des Organismus auf das inkorporierte Pharmakon wird von der Konzentration des Pharmakons am Rezeptor und der Dauer seiner Einwirkung bestimmt. Das Körpergebiet, in dem sich die Rezeptoren befinden, wird als Biophase bezeichnet. Eine Korrelation zwischen Blutspiegel und pharmakologischer Wirkung kann man erwarten, wenn Biophase und intravasaler Raum identisch sind. Ist die Biophase mit einem langsam äquilibrierenden Raum identisch, dann ergeben sich Verschiebungen der Blutspiegel-Halbwertszeit gegenüber der pharmakologischen Halbwertszeit. Diese Korrelationsverschiebungen können aber auch durch pharmakologisch aktive Metabolite, die nicht analytisch erfaßt werden, irreversible

Bindungen am Rezeptor, "alles oder nichts" - Reaktionen und konzentrationsabhängig variierende Eiweißbindungen verursacht werden (D e n g l e r 1971/1972, D e t t l i 1970, D o s t 1968, G a r r e t 1970, G i l i m a n n 1972, R e m m e r 1972).

Die Pharmakokinetik der gebräuchlichsten Beta-Rezeptorenblocker wurde in den vergangenen Jahren auch am Menschen ausführlicher untersucht. Die wichtigsten Daten sollen kurz behandelt werden.

P r o p r a n o l o l wird vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert (P a t e r s o n et al. 1970). Seine Halbwertszeit beträgt ca. 3 Stunden nach oraler Gabe, ca. 2,5 Stunden nach i.v.- Injektion (G e o r g e et al. 1972, S h a n d et al. 1970, S h a n d and R a n g n o 1972). Ein Blutspiegel-Maximum wird nach 1-2 Stunden erreicht (P a t e r s o n et al. 1970, M c L e a n et al. 1970, S h a n d et al. 1970).

Schon erwähnt wurde die von S h a n d et al. beobachtete siebenfache interindividuelle Schwankung des Plasmaspiegels nach oraler Einnahme. Dieselben Individuen zeigten nach i.v.- Injektion nur zweifache Plasmaspiegelschwankungen. Bemerkenswert erscheint auch die konzentrationsabhängige "hepatic extraction" (S h a n d et al. 1972, S h a n d and R a n g n o 1972).

Bei niedrigen Konzentrationen im Portalvenenblut ist die "hepatic extraction" vollständig, und es erscheint keine Substanz im großen Kreislauf. Bei erhöhter Plasmapbindung wurde eine beschleunigte Elimination über die Leber festgestellt (E v a n s et al. 1973). Als Metabolite wurden im Urin 4-Hydroxy-Propranolol, Naphtoxymilchsäure und ein noch nicht definiertes Konjugat des Propranolols neben dem Glucuronid gefunden.

4-Hydroxy-Propranolol besitzt beta-blockierende Eigenschaften (P a t e r s o n et al. 1970). Ausgeschieden wird Propranolol grÖßtenteils im Urin. Bei niereninsuffizienten Patienten stellte T h o m p s o n (1973) eine verkürzte Halbwertszeit der Muttersubstanz und bis dreifach vermehrte Metabolisierung fest. K a y e et al. (1973) gaben Abhängigkeit der Exkretion von der Wasserstoffionenkonzentration im Urin an.

P i n d o l o l wird zu 92% im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Nach 80 Minuten stellte sich ein Plasmaspiegelpeak ein. Der Plasmaspiegel zeigte in der Arbeit von G u g l e r vierfache Schwankungen, bezogen auf die jeweiligen Maxima von zwölf Probanden, deren mittlerer Plasmaspiegel 33,1 ng/ml betrug. Die Halbwertszeit wurde mit 3,6 Stunden nach oraler Gabe und 3,1 Stunden nach i.v.- Injektion angegeben. Die Proteinbindung betrug 57%. In 24 Stunden fand man im Urin eine Ausscheidung von ca. 32 %, die kumulative Exkretionsrate war ca. 40% und deutet auf eine erhebliche Metabolisierung des Blockers hin (G u g l e r et al. 1974). O h n h a u s et al. (1974) stellten bei Patienten mit Niereninsuffizienz keine Verlängerung der Halbwertszeit fest, jedoch eine vermehrte Metabolisierung.

P r a c t o l o l hat von den bekannten Blockern die längste Halbwertszeit. Sie wird von 6,9 Stunden (S c h n e c k et al. 1972) bis 13,2 Stunden (B o d e m and C h i d s e y 1973) angegeben. F i t z g e r a l d and S c a l e s gaben 10 Stunden an (1968). Die Resorption ist nahezu vollständig (B o d e m), 85% der Substanz werden unverändert im Urin ausgeschieden. Eine Metabolisierung konnte nicht nachgewiesen werden (F i t z g e r a l d).

Alprenolol wird nach Johnson et al. (1971) zu 95% aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die Halbwertszeit wird mit 2 Stunden angegeben. Die biologische Verfügbarkeit ist dosisabhängig. Hohe Dosen erzeugen unproportional hohe Serumspiegel. Diese Beobachtung wirft die Frage nach einer begrenzten Kapazität der Biotransformation auf. Rawlins et al. (1974) fanden eine 25fache interindividuelle Variation des steady-state-Plasmaspiegels. Der einem festgelegten beta-blockierenden Effekt zuzuordnende Serumspiegel zeigte eine Variation von 2-150 ng/ml bei fünf Probanden (Øblad et al. 1972).

KÖ 592 wird ebenfalls zu ca. 95% resorbiert. Es hat eine Halbwertszeit von 2 Stunden 40 Minuten nach oraler Einnahme und von 3 Stunden nach i.v.-Injektion. Nach 2 Stunden erreicht der Plasmaspiegel ein Maximum. Die Exkretion erfolgt zu 94% über die Nieren. Die Substanz wird vollständig metabolisiert. (30% Methoxyphenoxymilchsäure, 50% Glucuronsäure und 20% p-Hydroxy-Verbindung) (Arndts and Pollmann 1973).

Unsere pharmakokinetischen Untersuchungen mit Pindolol (Visken^R) führten wir an freiwilligen Probanden und Patienten der poliklinischen Ambulanz durch. Zur Orientierung über die zu erwartende Höhe des Plasmaspiegels bestimmten wir zunächst Pindolol im Blut von freiwilligen Probanden nach einmaliger oraler Gabe.

Bei vier Patienten der poliklinischen Ambulanz, die unter Langzeittherapie mit P i n d o l o l standen, untersuchten wir die Variation des Plasmaspiegels nach oraler Gabe.

Im Rahmen einer klinisch experimentellen Studie untersuchten wir den Plasmaspiegel und die betasympathikolytische Wirkung nach oraler Einnahme von Pindolol, eine weitere Studie umfaßte Plasmaspiegelanalysen nach intravenöser Injektion der Substanz.

II. M E T H O D I K

1. F l u o r o m e t r i e

Zur quantitativen Bestimmung von Pindolol im Plasma wählten wir eine von P a c h a (1969) beschriebene fluorometrische Methode. Im Gegensatz zur Photometrie, bei der Extinktionen gemessen werden, mißt man bei der Fluorometrie Lichtemissionen. Elektronen werden durch eine sog. Erregungsstrahlung auf ein höheres Schwingungsniveau gehoben und geben bei Rückkehr in den Grundzustand Energie in Form von Lichtquanten ab. Es entsteht Fluoreszenzlicht, das durch geringere Energie als die Erregungsstrahlung gekennzeichnet ist. Der Vorzug der Fluorometrie besteht in der unter allen optischen Methoden größten Empfindlichkeit (E i s e n - b r a n d 1966). Als "kalte" Methode, bei der keine radioaktiv markierten Substanzen eingesetzt werden müssen, bietet sie sich besonders zur Bestimmung von Arzneimittelkonzentrationen in Körperflüssigkeiten von Patienten an und eignet sich für Routineuntersuchungen in der Ambulanz.

2. A n a l y t i k v o n P i n d o l o l

Die große Empfindlichkeit der Methode geht mit einer erheblichen S t ö r a n f ä l l i g k e i t einher. Durch Verunreinigung der Analysenlösung mit

Spuren von Schwermetallen, Halogenionen, Aromaten und Sauerstoff kann Fluoreszenzlöschung eintreten. Konzentrierte Lösungen des fluoreszierenden Stoffes können einen Teil des Fluoreszenzlichtes absorbieren. weiterhin beeinflussen Temperatur, Wasserstoffionenkonzentration und Meßgerätefaktoren die Fluoreszenz (B o w e n 1968, E i s e n b r a n d 1966). Um störende Einflüsse durch Verunreinigung der verwendeten Glaswaren zu vermeiden, müssen diese besonders sorgfältig gereinigt werden. Die Glasgeräte wurden in Hämosol-Lösung vorgereinigt (Einlegen über Nacht), mit Leitungswasser abgespült und 2 Stunden in Chromschwefelsäure gelegt. Abschließend wurde wiederholt mit Leitungswasser, deionisiertem Wasser und destilliertem Wasser gespült. Nur mit Hämosol gereinigte Glasgeräte ergaben bis zu 50% höhere Leerwerte salzsaurer Lösungen als mit Chromschwefelsäure gereinigte.

Die verwendeten R e a g e n z i e n hatten p.a.-Qualität. Als Äther verwendeten wir einen hochgereinigten Diäthyläther für die UV-Spektroskopie (Fa. Fluka). Vor jeder Bestimmung prüften wir den Äther mit 4-Amino-N-dimethylanilinsulfat (D u g a n 1961) auf Peroxid und reinigten durch Passierenlassen einer Säule aktiven Aluminiumoxids (W i e l a n d 1962). Entsprechend der Arbeitsvorschrift von P a c h a wurde das Plasma durch 15-minütiges Schütteln mit 1 ml 1n NaOH und 10 ml Diäthyläther in einem Schüttelapparat extrahiert. 8 ml der Ätherschicht wurden abpipettiert und mit 2 ml 0,1n HCl im Schüttelapparat extrahiert. 1,5 ml der salzsauren Schicht wurde abpipettiert, mit 0,1 ml einer

0,5 prozentigen methanolischen o-Phthalaldehydlösung versetzt und 30 Minuten bei 50°C auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Abkühlen der Lösung wurde als Stabilisator 0,5 ml einer 1-prozentigen Ascorbinsäurelösung zugesetzt und die Lösung im Fluorometer gemessen.

Das Plasma wurde aus heparinisiertem Vollblut (4 Tropfen Heparin auf 20 ml Blut) durch 20-minütiges Zentrifugieren bei 3000 U/Min gewonnen und in einer Tiefkühltruhe aufbewahrt. In Vorversuchen hatten wir keine Veränderungen der Fluoreszenz der gefrorenen Proben über 10 Wochen festgestellt.

Die Proben wurden in einem Zeiss-Fluorometer bei nahezu maximaler Verstärkung gemessen. Die Anregungswellenlänge betrug 390 nm, die Fluoreszenzwellenlänge 440 nm, die Spaltbreiten 1,5 mm für die Anregungsstrahlung und 1 mm für die Fluoreszenzstrahlung. Die Spaltbreiten entsprechen einer Bandbreite von ca. 27 nm. Versuche mit größeren Bandbreiten für die Fluoreszenzstrahlung zeigten eine größere Störanfälligkeit. Die Bandbreite von 27 nm stimmt gut mit der Breite des Fluoreszenzmaximums überein. Die Messung wurde gegen einen Fluoreszenzstandard (500 ng/ml Pindolol, vor Anwendung mit methanolischer o-Phthalaldehydlösung auf dem Wasserbad erwärmt) vorgenommen.

Der Meßvorgang setzte sich aus folgenden Handgriffen zusammen.

1. Wellenlänge einstellen.
2. Elektrischen Nullpunkt einstellen
3. Gerät gegen Standard durch Änderung der Verstärkung auf einen konstanten Eichwert einstellen
4. Geräteausschlag der Analysenlösung ablesen
5. Geräteausschlag der Blindlösung ablesen

Zur Aufstellung einer Eichkurve (Abb.1) wurden salzsaure Pindolollösungen (0,1 ml), die 50, 100, 150, 200 ng Pindolol enthielten, Plasmaproben zugesetzt und dem Analysengang unterworfen. Für den Blindwert wurde reines Plasma verarbeitet. Die Ausbeute wurde durch direkte Messung salzsaurer Pindolollösungen und Vergleich der Steigungen der Geraden nach Umrechnung auf vergleichbare Konzentrationen (was wegen der analysenbedingten Verdünnung der Plasmaproben erforderlich war) bestimmt. Gleiche Substanzmengen enthaltende Proben wurden an verschiedenen Tagen verarbeitet, um zufällige Fehler zu erfassen. Bei den Untersuchungen des Patientenplasmas wurden von jeder Probe drei separate Analysen durchgeführt.

Die Steigung der Eichgeraden betrug 0,43 Fluorometer-Skalenteile/ng Pindolol. Zur Aufstellung der Eichgeraden wurden 4 ml Plasma je Probe eingesetzt, da das Patientenplasma meistens in dieser Menge dem Analysengang unterworfen wurde. Bei Untersuchung größerer Plasmamengen (bis 9 ml) blieb die Ausbeute im Meßbereich gleich.

Die mittlere Ausbeute betrug 85%.

Die Empfindlichkeit der Methode betrug 19,5 ng/Plasmaprobe. Die Empfindlichkeit wurde dabei als die kleinste Menge, deren Fluoro-

meterablesung sich noch mehr als zwei Standardabweichungen vom Leerwert unterscheidet, definiert. Wie der Eichwertetabelle zu entnehmen ist, ist bei Einsatz größerer Substanzmengen die Bestimmungsgenauigkeit größer.

Pindolol ng/4ml Plasma	Zahl d. Analysen	Fluorometer- Skalenteile $\pm$ SD	Fluorometer- Skalenteile- zugehöriger Blindwert $\pm$ SD
50	6	38,90 $\pm$ 5,2	20,40 $\pm$ 2,4
100	8	61,50 $\pm$ 5,3	43,00 $\pm$ 3,5
150	8	82,65 $\pm$ 6,3	64,60 $\pm$ 4,1
200	8	103,00 $\pm$ 10,7	84,00 $\pm$ 7,0
Blind- plasma	8	18,40 $\pm$ 4,2	
	72	18,60 $\pm$ 4,1	

TABELLE 1

Plasmaspiegelbestimmungen zur Aufstellung einer Eichkurve

3. Auswahl der Patienten und Probanden

3.1. Vorversuche an freiwilligen Probanden

Vier Probanden, die 12 Stunden zuvor keine Nahrung zu sich genommen hatten, erhielten 10 mg Pindolol (Visken^R), 2 Probanden 5 mg Pindolol oral. In verschiedenen Zeitabständen wurde aus einer Armvene Blut zur Bestimmung des Wirkstoffspiegels entnommen. 2 Probanden gaben nach jeder Blutabnahme Urin zur Bestimmung der Wirkstoffausscheidung ab.

3.2. Bestimmung der Plasmaspiegel von Pindolol (Visken^R) bei Patienten der poliklinischen Ambulanz

Vier männlichen Patienten im Alter von 23 bis 39 Jahren (mittleres Alter 29 Jahre), die unter Langzeittherapie mit Pindolol (Dosierung 3 mal täglich 5 mg oral) standen, wurden über 6 bis 8 Wochen Blutproben aus einer Armvene entnommen. Die Blutabnahme erfolgte bei 2 Patienten in einwöchigen Abständen, ca. 4 Stunden nach der ersten Tagesdosis. Bei den beiden übrigen Patienten konnten wir nur in wechselnden Zeitabständen Blutentnahmen vornehmen. Zu jedem Blutabnahmetermin sammelten die Patienten zur Bestimmung der Wirkstoffausscheidung 24-Stunden-Urin.

3.3. Bestimmung der Plasmaspiegel von Pindolol (Visken^R) bei Hypertonikern im Rahmen einer offenen klinisch-experimentellen Studie

Aus der Ambulanz unserer Klinik wurden 10 männliche und 1 weiblicher Patient im Alter von 30 bis 55 Jahren (mittleres Alter 39 Jahre) ausgewählt. Davon hatten 9 Patienten eine essentielle Hypertonie, ein Patient wurde als labiler Hypertoniker eingestuft und ein Patient schied vorzeitig aus der Studie aus.

Die Studie gliederte sich in eine Vorbeobachtungsperiode, eine Therapieperiode und eine Nachbeobachtungsperiode. In der V o r b e o b a c h t u n g s - p e r i o d e wurde während drei Wochen 3 mal täglich eine Placebo-Tablette verabreicht. In der T h e r a p i e p e r i o d e wurden die geeigneten Patienten zunächst drei Wochen mit 3 mal täglich 5 mg Pindolol oral und anschließend mit 3 mal täglich 10 mg Pindolol oral behandelt. Die N a c h - b e o b a c h t u n g s p e r i o d e umfaßte durchschnittlich dreieinhalb Wochen Placebomedikation. Vor Beginn der Placeboperiode, nach Abschluß der Placeboperiode, nach drei und sechs Wochen Therapieperiode und am Ende der Nachbeobachtungsperiode wurden Belastungstests mit dem Fahrradergometer durchgeführt, zugleich der Blutdruck gemessen und das EKG registriert. Der Belastungstest wurde auf dem Fahrradergometer im Liegen mit einer Maximalbelastung von 1 Watt pro kg Körpergewicht durchgeführt. Die unblutige arterielle Druckmessung erfolgte halbautomatisch durch synchrone Registrierung der Korotkoffgeräusche mit dem Manschettendruck auf einem Mehr-

kanaldirektschreiber (Schwarzer-Polygraph). Die Herzfrequenz wurde aus der kontinuierlichen Simultanregistrierung des EKG ermittelt.

Blutproben zur Bestimmung des Wirkstoffspiegels wurden an den Tagen der Ergometerbelastungstests aus einer Armvene entnommen. Zu diesem Termin brachten die Patienten außerdem 24-Stunden-Sammel-Urin zur Wirkstoffbestimmung mit.

3.4. Bestimmung der Plasmaspiegel von Pindolol

(Visken^R) nach intravenöser Injektion im

Rahmen einer klinisch-experimentellen Studie

Bei 12 Männern mit labilen hypertonen Blutdruckwerten im Alter von 20 - 40 Jahren (mittleres Lebensalter 25 Jahre) wurde im Rahmen der diagnostischen Abklärung das Herzminutenvolumen (HMV) mit der Farbstoffverdünnungsmethode (Farbstoff Cardio-Green^R) bestimmt. Unmittelbar vor der ersten Bestimmung des HMV wurden venöse und arterielle Blutproben abgenommen. Dann wurde 1 mg Pindolol über 5 Minuten i.v. injiziert. 4 Minuten nach Beendigung der Injektion wurde Blut zur Wirkstoffspiegelbestimmung abgenommen. 10 Minuten nach Beendigung der Injektion wurde erneut das HMV bestimmt und Blut abgenommen. Über einen Zeitraum von insgesamt 30 Minuten nach Beendigung der i.v.-Injektion erfolgten in wechselnden Zeitabständen weitere Blutabnahmen zur Bestimmung der Plasmakonzentration von Pindolol.

III. E R G E B N I S S E

1. P l a s m a s p i e g e l f r e i - w i l l i g e r P r o b a n d e n

S. Tab.2, Abb.2 u. 3

Die Probanden K.W. und H.T. hatten 5 mg Pindolol oral eingenommen. K.W. erreichte nach 1 Stunde mit 50 ng/ml den maximalen Plasmaspiegel, H.T. nach 2 Stunden mit 25 ng/ml. Nach 12 Stunden wies K.W. einen Plasmaspiegel von 9,25 ng/ml auf, H.T. von 4,8 ng/ml. Beide Probanden hatten nach 25 Stunden keine signifikanten Substanzmengen im Plasma mehr. Der maximale Plasmaspiegel und der Plasmaspiegel nach 12 Stunden von K.W. sind gegenüber den entsprechenden Werten von H.T. doppelt so hoch.

Die Probanden B.W., H.S., K.W. und H.K. hatten jeweils 10 mg Pindolol oral eingenommen. K.W. hatte unter den 2-Stunden-Plasma-Werten mit 76,5 ng/ml den höchsten Plasmaspiegel, B.W. mit 34,7 ng/ml den niedrigsten (bei H.S. wurde kein 2-Stunden-Wert gemacht). Das Plasma von K.W. wies nach 12 Stunden 22,3 ng/ml Pindolol auf, während B.W. nach 8 Stunden nur noch 4,1 ng/ml und nach 12 Stunden keine signifikanten Substanzmengen mehr im Plasma hatte.

Ein Vergleich der Werte von K.W. nach Einnahme von 5 mg und 10 mg Pindolol zeigte folgende Wertepaare: 2-Stunden-Plasma 35,4 ng/ml bzw. 76,5 ng/ml, 4-Stun-

den-Plasma 24,9 ng/ml bzw. 55,3 ng/ml, 12-Stunden-Plasma 9,25 ng/ml bzw. 22,3 ng/ml. Es wurden also bei der doppelten Dosis auch näherungsweise doppelt so hohe Plasmaspiegel bei demselben Probanden gefunden.

Aus den Mittelwerten der Plasmaanalysen von K.W. u. H.T. (5 mg Pindolol) wurden die Eliminationskonstante und die Eliminationshalbwertszeit bestimmt (Ritschel 1970). Die Eliminationskonstante betrug $0,144 \text{ h}^{-1}$, die Eliminationshalbwertszeit 4,80 h.

2. Plasmaspiegel bei Patienten der poli- klinischen Ambulanz

S. Tab.3, Abb.4 u. 5

Die Patienten P.G. und K.K. hatten täglich 15 mg Pindolol und am Untersuchungstag bis zur Blutabnahme 5 mg Pindolol eingenommen. Ihre Plasmaspiegel wiesen weitgehende Konstanz bei wöchentlicher Kontrolle zu festgelegten Zeiten auf. P.G. hatte einen durchschnittlichen Plasmaspiegel von 22,72 ng/ml (Standardabweichung (=S.D.) $\pm 2,83$) Pindolol. Sein höchster Wert betrug 26,45 ng/ml, sein niedrigster 18,8 ng/ml. Der höchste Wert wurde nach einer Gesamtdosis von 10 mg am Untersuchungstag bestimmt. K.K. hatte durchschnittlich 11,04 ng/ml (S.D. $\pm 1,26$) Pindolol im Plasma, wobei der höchste Wert 13,2 ng/ml, der niedrigste 9,7 ng/ml betrug. Die Patienten X.K. und S.M. hatten täglich ebenfalls 15 mg Pindolol eingenommen, X.K. hatte am Untersuchungstag 10 mg (2x5 mg), S.M. 5 mg eingenommen. Der Plasmaspiegel von

X.K. betrug durchschnittlich 15,25 ng/ml (S.D. $\pm$ 7,22) Pindolol, der von S.M. 18,48 ng/ml (S.D. $\pm$ 7,21) Pindolol. Der höchste und niedrigste Wert war bei X.K. 23,5 bzw. 5,75 ng/ml, bei S.M. 25,8 bzw. 10,6 ng/ml.

3. Plasmaspiegel bei Hyper ton i k e r n

S. Tab.4, Abb.6

Bei einer Dosierung von 3 x 5 mg Pindolol täglich (am Untersuchungstag 2 x 5 mg) betrug der mittlere Plasmaspiegel bei 7 Patienten 20,80 ng/ml (S.D. $\pm$ 7,78) Pindolol. Den höchsten Wert wies A.B. mit 32,15 ng/ml, den niedrigsten R.K. mit 10,85 ng/ml auf. Die übrigen 4 Patienten (O.H., E.H., S.G., M.A.) hatten die vorgeschriebene Dosierung nicht eingehalten und wurden daher nicht berücksichtigt.

Bei einer Dosierung von 3 x 10 mg Pindolol täglich (am Untersuchungstag 2 x 10 mg) betrug der mittlere Plasmaspiegel bei 5 Patienten 36,10 ng/ml (S.D. $\pm$ 12,12) Pindolol. Den höchsten Wert wies K.P. mit 52,3 ng/ml, den niedrigsten M.K. mit 23,65 ng/ml auf. Die übrigen 5 Patienten (W.N., A.B., O.H., H.S., M.A.) hatten die festgesetzte Dosierung nicht eingehalten.

Den höchsten Plasmaspiegel aller Patienten erreichte O.H. mit 61,1 ng/ml bei einer Tagesdosis von 3 x 10 mg am Untersuchungstag und der Blutabnahme 1,7 Stunden nach Einnahme der letzten Einzeldosis.

Bei Einbeziehung der Patienten, die am Untersuchungstag nicht die oben angegebene Dosis eingenommen hatten, ergibt sich für die erste Therapieperiode (3 x 5 mg Pindolol) ein mittlerer Plasmaspiegel von 17,7 ng/ml (S.D. $\pm$ 8,28; n = 10), für die zweite Therapieperiode (3 x 10 mg Pindolol) ein mittlerer Plasmaspiegel von 38,03 ng/ml (S.D. $\pm$ 19,61; n = 8).

4. Plasmaspiegel nach intravenöser Injektion

S. Tab.5, Abb.7

Die Plasmaspiegel lagen 10 Min. nach der Gabe von Pindolol im Mittel bei 10,37 ng/ml (S.D. $\pm$ 2,89; n = 9), mit einer Schwankungsbreite von 7 bis 15 ng/ml. Die Plasmakonzentration erreichte im Einzelfall einen Maximalwert von 16,15 ng/ml (J.N., 4-Minuten-Wert) und sinkt in einem Fall bis auf 2,05 ng/ml ab (H.K., 30-Minuten-Wert). Die arteriellen und venösen Spiegel zeigten keine systematische Abweichung voneinander.

5. Laboruntersuchungen

Bei allen Patienten wurden mehrmals Serum-Transaminasen, Kreatinin im Serum und Harnstoff-N im

Serum bestimmt. Als einziger Patient hatte H.S. deutlich über der Norm liegende Harnstoff-N-Werte, die übrigen Laborwerte lagen auch bei ihm im Normbereich.

6. Belastungsherzfrequenz unter der Therapie mit Pindolol (Visken^R)

S. Tab.6, Abb.8,9,10

Die Patienten wurden 10 Minuten lang auf dem Fahrradergometer im Liegen mit 1 Watt/kg Körpergewicht belastet. Als Belastungsherzfrequenz wurde der Mittelwert der letzten drei Frequenzmessungen (6., 8., 10. Minute) den Berechnungen zugrunde gelegt.

Zur statistischen Auswertung diente der gepaarte t-Test nach Student. Als Signifikanzgrenzen wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5% (signifikant) bzw. 1% (hochsignifikant) angenommen.

Die Abnahme der Belastungsherzfrequenz am Ende der ersten Therapieperiode (3 x 5 mg Pindolol) war gegenüber der Belastungsherzfrequenz am Ende der ersten Placeboperiode hochsignifikant ($p < 0,0005$; $n = 9$). Die Mittelwerte der Herzfrequenz betrugen für die erste Therapieperiode und die Placeboperiode ($n = 9$) 112 Schläge/Min. (S.D. ± 6) bzw. 146 Schläge/Min. (S.D. ± 15).

Die Belastungsherzfrequenz am Ende der ersten Therapieperiode war signifikant höher als die Belastungsherzfrequenz am Ende der zweiten Therapieperiode ($p < 0,05$; $n = 8$). Die Mittelwerte der Herzfrequenz betrugen für die erste und zweite Therapieperiode ($n = 8$) 113 Schläge/Min. (S.D. ± 7) bzw. 109 Schläge/Min. (S.D. ± 5).

Die Belastungsherzfrequenz am Ende der ersten Placeboperiode (Vorbeobachtungsperiode) war gegenüber der Belastungsherzfrequenz am Ende der zweiten Placeboperiode (Nachbeobachtungsperiode) hochsignifikant ($p < 0,01$; $n = 10$) erhöht. Die Mittelwerte der Belastungsherzfrequenz betrugen 147 Schläge/Min. (S.D. ± 14) für die erste Placeboperiode ($n = 10$) und 135 Schläge/Min. (S.D. ± 15) für die zweite Placeboperiode ($n = 10$). Zwischen dem Plasmaspiegel und der Belastungsherzfrequenz bestand keine signifikante Korrelation ($r = -0,23$, $p < 0,2$; $n = 20$). Dagegen bestand eine signifikante Korrelation zwischen der prozentualen Änderung des Plasmaspiegels und der prozentualen Änderung der Belastungsherzfrequenz ($r = -0,66$, $p < 0,05$, $n = 9$) unter Pindololtherapie.

Zwischen dem Plasmaspiegel nach intravenöser Injektion von Pindolol (10-Minuten-Wert) und dem Körpergewicht ergab sich kein signifikanter Zusammenhang ($r = -0,28$, $p < 0,25$; $n = 9$).

IV. DISKUSSION

Die Bestimmung von Plasmaspiegeln freiwilliger Probanden nach einmaliger oraler Gabe von 5 mg und 10 mg Pindolol sollte der Orientierung über die bei unseren nachfolgenden Studien zu erwartende Plasmaspiegelhöhe dienen. Es zeichnete sich schon hier, wie der Tabelle 2 zu entnehmen ist, eine große Variationsbreite vergleichbarer Werte ab.

Die aus den Mittelwerten der Plasmaspiegel von K.W. und H.T. bestimmte Eliminationshalbwertszeit nach oraler Gabe von Pindolol lag mit 4,80 h im oberen Bereich der von G u g l e r et al. (1974) veröffentlichten Halbwertszeiten von 12 Probanden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Pindolol hatte G u g l e r mit 3,65 h angegeben. Die Halbwertszeit von Pindolol nach intravenöser Injektion betrug in dem von uns erfaßten Zeitraum von 30 Minuten 0,24 h. Dies läßt bei Vergleich mit den von A r b a b et al. (1971) und G u g l e r et al. (1974) nach intravenöser Gabe ermittelten Halbwertszeiten (3,34 h bzw. 3,13 h) auf eine anfangs schnelle Verteilung der Substanz auf extravasale Kompartimente schließen.

Bei Propranolol fanden S h a n d et al. (1970) nach intravenöser Gabe ebenfalls eine kurze Halbwertszeit von 10 Minuten und eine lange Halbwertszeit von 2,3 Stunden.

Bestimmungen von Plasmaspiegeln bei ambulanten Patienten sind hinsichtlich ihrer pharmakokinetischen Aussage zurückhaltend zu interpretieren. Auch wenn die Patienten über die Bedeutung exakter Medikamenteneinnahme unterrichtet wurden, muß man mit Fehlern bei der Einnahme des Pharmakons rechnen. Besonders eindrucksvoll bestätigt dies eine Arbeit von Gibberd et al. (1970), die bei Vergleich zweier unter Phenytoin-Therapie stehender Gruppen von Epileptikern, von denen eine Gruppe stationär, die andere ambulant behandelt wurde, annähernd doppelt so hohe Phenytoin-Serumspiegel bei den stationär behandelten Patienten fanden, obwohl bei beiden Gruppen dieselbe Dosierung vorgeschrieben war.

Für vergleichende Plasmaspiegelstudien wäre in Anbetracht der Plasmaspiegelschwankungen zwischen zwei Dosierungsintervallen die Bestimmung des steady-state-levels von Vorteil, wie sie Rawlins et al. (1974) bei Alprenolol, einem Beta-Rezeptorenblocker mit kurzer Halbwertszeit, durchführten. Dabei wird der steady-state-level aus mehreren Blutspiegelbestimmungen zwischen zwei Dosierungsintervallen berechnet. Bei ambulanten Patienten ist diese Methode wegen des größeren Zeitaufwandes und der wiederholten Blutabnahme aber kaum durchführbar.

Voraussetzung für die Beurteilung von einzelnen Blutspiegelanalysen ist die Kenntnis der seit der letzten Medikamenteneinnahme vergangenen Zeit. Dies gilt besonders für Substanzen mit kurzer Halbwertszeit. Schon bei Anwendung eines Medikamentes in Dosierungsintervallen, die seiner Halbwertszeit entsprechen, können nach vollständiger Resorption einer Einzeldosis doppelt so hohe Plasmaspiegel wie unmittelbar vor Gabe der nächsten

Dosis auftreten (D e t t l i 1970, K o c h -
W e s e r 1972).

Von unseren vier Ambulanzpatienten, bei denen wir mehrere Wochen lang wöchentlich eine Plasmaspiegelbestimmung durchführten, wiesen P.G. und K.K. nur geringe intraindividuelle Plasmaspiegelschwankungen auf. Bei ihnen kann man wohl eine korrekte Tabletten-einnahme annehmen und die mittlere Höhe der Plasmaspiegel als für den betreffenden Patienten kennzeichnend ansehen. S.M. und X.K. zeigten dagegen intraindividuell stark schwankende Einzelwerte. Eine Variation der Plasmaspiegel in diesem Ausmaß beobachteten wir bei unseren Untersuchungen zwar interindividuell, aber es erscheint unwahrscheinlich, daß ebenso große Plasmaspiegelschwankungen intraindividuell auftreten. Als Ursache dürfte in erster Linie eine unregelmäßige Einnahme des Medikamentes angenommen werden. Für diese Annahme spricht, daß beide Patienten nicht immer den Zeitpunkt der letzten Tabletteneinnahme angeben konnten. Auch waren bei einer weiteren Plasmaspiegeluntersuchung bei beiden Patienten keine signifikanten Substanzmengen mehr nachzuweisen, obwohl sie angaben, die Tabletten vorschriftsmäßig eingenommen zu haben.

Bei den als H y p e r t o n i k e r n angesprochenen Patienten hatten wir die Ergometeruntersuchungen und Blutabnahmen vier Stunden nach Einnahme der zweiten Einzeldosis Pindolol vorgesehen. Wie der Tabelle 4 zu entnehmen ist, wurde dieses Schema von den meisten Patienten nicht eingehalten. Im Mittel erhielten wir dennoch nach der Einnahme von 3 x täglich 10 mg Pindolol gegenüber 3 x täglich 5 mg Pindolol näherungsweise doppelt so hohe Plasmaspiegel. Die interin-

dividuelle Variation der Plasmaspiegel reichte bei der Gruppe von Patienten, die 3 x täglich 5 mg Pindolol über ca. 3 Wochen und am Untersuchungstag 2 x 5 mg Pindolol eingenommen hatten ($n = 7$), von 11 bis 32 ng/ml, zeigte also dreifache Schwankung. Dieselbe Variation beobachteten wir bei Vergleich derjenigen Patienten ($n = 5$), die sich am Untersuchungstag auch zeitlich weitgehend an das Dosierungsschema gehalten hatten. Nach intravenöser Injektion von 1 mg Pindolol differierten dagegen höchster und niedrigster Plasmaspiegel 10 Minuten nach Beendigung der Injektion nur um den zweifachen Betrag (7 bis 15 ng/ml; $n = 9$).

G u g l e r et al. (1974) beobachteten demgegenüber bei Vergleich der Plasmaspiegel-Maxima nach einmaliger oraler Gabe von 5 mg Pindolol ($n = 12$) und nach Infusion von 5 mg Pindolol ($n = 5$) vierfache interindividuelle Schwankungen. 15 Minuten nach Beginn der Infusion variierten die Plasmaspiegel nur um den dreifachen Betrag. Ein direkter Vergleich beider Studien ist wegen der unterschiedlichen Versuchsbedingungen nicht statthaft, jedoch bewegen sich die Variationen der Plasmaspiegel in ähnlichen Größenordnungen.

Besonders eindrucksvolle Plasmaspiegelschwankungen bei Beta-Rezeptorenblockern beschrieben, wie schon erwähnt, S h a n d et al. (1970) bei Propranolol (7fache Variation der Blutspiegelmaxima nach einmaliger oraler Gabe) und R a w l i n s et al. (1974) bei Langzeittherapie mit Alprenolol (25fache Variation des steady-state-levels nach oraler Gabe). Grundsätzlich können Unterschiede bei der Absorption, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung einer Substanz für Blutspiegelschwankungen verantwortlich sein. Für Propranolol werden besonders Unterschiede der Metabolisie-

rung bei der ersten Leberpassage (first pass effect) als Ursache interindividuell variierender Plasmaspiegel diskutiert (Åblad et al. (1972), Phillips and Hicks (1973), Shand et al. (1970), Shand and Rango (1972). Dieser first pass effect wird auch von Rawlins et al. für Alprenolol angenommen. Phillips and Hicks ziehen weiterhin eine durch die Beta-Rezeptorenblockade und körperliche Belastung verursachte Veränderung des Verteilungsvolumens (über eine Veränderung der peripheren Durchblutung) als Ursache für Plasmaspiegelschwankungen bei Propranolol in Betracht. Große interindividuelle Unterschiede der Abbaugeschwindigkeit sind von dem Antikonvulsivum Phenytoin bekannt (Remmer 1972). Welche Faktoren bei Pindolol bestimmend für die interindividuelle Variation der Plasmaspiegel sind, ist ungeklärt.

Als objektives Kriterium der Beta-Rezeptorenblockade sahen wir die Belastungsherzfrequenz an, da unter starker Belastung der Einfluß des parasympathischen Systems weitgehend zu vernachlässigen ist (Chamberlain et al. 1967, Kumana and Kaye 1974, Robinson et al. 1966). Coltart and Shand (1970) gaben eine Belastungsherzfrequenz von 130 Schlägen/Minute während der Placeboperiode als untere Grenze für eine genügend sichere Beurteilung der Beta-Rezeptorenblockade an.

Obwohl die Plasmaspiegel in der zweiten Therapieperiode im Mittel annähernd doppelt so hoch wie in der ersten Therapieperiode lagen, nahm die Belastungsherzfrequenz in der zweiten Therapieperiode nur geringfügig gegenüber der ersten Therapieperiode ab.

Å b l a d et al. (1972) diskutierten für Alprenolol eine durch Blutdrucksenkung hervorgerufene Stimulierung der Barorezeptoren und dadurch ausgelöste vermehrte Katecholaminausschüttung bei zunehmender Plasmaspiegelhöhe. Dies könnte eine Abflachung der Dosis-Wirkungskurve bei höherer Dosierung erklären. Bei Pindolol ist dieser Effekt nicht zu erwarten, da mit zunehmender Plasmaspiegelhöhe die blutdrucksenkende Wirkung von Pindolol wegen seiner peripheren Selektivität weniger ausgesprägt ist. Da wir jedoch bei unseren Untersuchungen relativ hohe Dosierungen anwandten, ist anzunehmen, daß bereits mit täglich 15 mg Pindolol bei den meisten Patienten eine weitgehend vollständige Blockade der Betarezeptoren erreicht wurde.

Beim Vergleich der Placeboperioden vor und nach Pindololtherapie fiel auf, daß die Belastungsherzfrequenz nach durchschnittlich 3,5 Wochen der zweiten Placeboperiode (Extrembereiche 2 u. 5,5 Wochen) die Ausgangslage nicht wieder voll erreichte. Dieser "carry-over"-Effekt war statistisch hochsignifikant. Zu seiner Erklärung lassen sich die Wirkstoffbestimmungen im Urin (H a h n 1974) heranziehen. H a h n fand bei vier von sechs Patienten der Hypertonikerstudie noch 3 Wochen nach der letzten Pindolol-Einnahme eine Pindololausscheidung von 0,028 bis 0,034 mg im 24-Stunden-Sammelurin, was auf eine starke Gewebsbindung der Substanz hinweist. Ob der "carry-over"-Effekt außerdem mit einem zentralnervösen Angriffspunkt im Zusammenhang steht oder ob eine Adaptation der Rezeptoren unter chronischer Therapie stattfindet (C o l t a r t and S h a n d 1970, P r i c h a r d and G i l l a m 1969), läßt sich noch nicht beurteilen. N i g a m and

M a l h o t r a (1973) beobachteten nach vierwöchiger Pindolol-Therapie bei Patienten mit pectanginösen Beschwerden noch 1 Woche nach Absetzen der Substanz eine unverminderte Wirkung, während Propranolol unter gleichen Bedingungen keinen Effekt mehr zeigte. Diese Autoren diskutierten ebenfalls eine starke Gewebsbindung von Pindolol.

O l s s o n and V a r n a u s k a s (1973) fanden 24 h nach einmaliger Gabe von 10 mg Pindolol noch komplette Beta-Blockade. Ein Überdauern der blutdrucksenkenden Wirkung von Pindolol bei labilen Hypertonikern in das therapiefreie Intervall beschrieben W a l t e r et al. (1971).

Zwischen dem Plasmaspiegel und der Belastungsherzfrequenz konnte bei unserem Kollektiv kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden. Dagegen bestand bei 8 von 9 Wertepaaren Herzfrequenz versus Plasmaspiegel eine umgekehrte Proportionalität. Die prozentuale Änderung der Herzfrequenz und die prozentuale Änderung des Plasmaspiegels zeigten eine signifikante Korrelation von $r:-0,66$. Man kann daher eine intraindividuelle Abhängigkeit der Belastungsherzfrequenz vom Plasmaspiegel annehmen. Das Ausmaß der Frequenzsenkung war deutlich von der Ausgangslage der Belastungsherzfrequenz abhängig. Bei den 6 Patienten mit einer Ausgangsfrequenz von 150 Schlägen/Minute und darüber betrug die Abnahme der Herzfrequenz am Ende der zweiten Therapieperiode 27 - 36%, bei den 4 Patienten mit einer Ausgangsfrequenz unter 150 Schlägen/Minute 16 - 19%. Dieser Effekt dürfte mit dem größeren adrenergen Antrieb der Patienten mit höherer Belastungsherzfrequenz zusammenhängen. Die interindividuelle Variation des adrenergen Antriebes scheint - neben der inter-

individuellen Variation der Plasmaspiegel - auch für die im Einzelfall für eine Beta-Blockade erforderlichen unterschiedlichen Dosen von großer Bedeutung zu sein (B e n d e r et al. 1969, C h a m - b e r l a i n 1966, P a t e r s o n 1970). Rückschlüsse aus der Höhe des Plasmaspiegels auf die zu erwartende beta-sympathikolytische Wirkung lassen sich daher im Einzelfall nicht direkt ziehen. Für den therapeutischen Einsatz ist eine individuelle, sich nach einfach zu messenden physiologischen Parametern, wie z.B. der Belastungsherzfrequenz, orientierende Dosierung zu fordern.

V. TABELLEN UND ABBILDUNGEN

Proband	Dosis	Körper- gewicht Körper- oberfläche	Zeit nach Tabletten Einnahme (h)	Plasma- spiegel (ng/ml)
B.W.	10 mg	42 kg 1,37 m ²	2	34,7
			4	20,5
			8	4,1
			12	n.s.
H.S.	10 mg	55 kg 1,58 m ²	1	55,5
			3	39
			7	14,4
			11	7,95
K.W.	10 mg	63 kg 1,76 m ²	2	76,5
			4,5	55,3
			12	22,3
H.K.	10 mg	51,5 kg 1,53 m ²	2	60,5
			4	34,1
			8	20,5
			12	14,1
K.W.	5 mg	63 kg 1,76 m ²	0,5	33,2
			1	50
			2	35,4
			3	30,6
			4	24,9
			6	19,6
			8	16,25
			12	9,25
			25	n.s.
H.T.	5 mg	90 kg 2,10 m ²	0,5	17,75
			1	23,5
			2	25,0
			3	24,3
			4	17
			8	12,2
			12	4,85
			25	n.s.

TABELLE 2

Plasmaspiegel freiwilliger Probanden

Patient	Körper- gewicht Körper- oberfläche	Tage seit Therapie- beginn	Zeit nach letzter Dosis (h)	Plasma- spiegel (ng/ml)
P.G.	81 kg 1,98 m ²	7 14 21 28 35 43	3,5 4,0 4,0 4,0 4,25 3,75	24,9 18,8 21,45 23,8 26,45 20,9
K.K.	85 kg 2,17 m ²	7 14 21 35 44 50	4,5 4,75 4,25 4,33 4,25 4,25	10,3 10,45 9,7 10,85 11,75 13,2
X.K.	48 kg 1,50 m ²	121 127 Therapiefreies Intervall 7 14 42	- 4,25 4,0 - -	23,5 14,3 21 Tage 5,75 21,2 11,5
S.M.	91 kg 2,00 m ²	7 14 28 42 56	- 3,0 3,0 3,25 3,25	10,6 25,8 11,15 20,5 24,35

TABELLE 3

Plasmaspiegel von Ambulanzpatienten

Die Dosierung betrug 3 x täglich 5 mg Pindolol.
P.G., K.K. und S.M. nahmen am Untersuchungstag
bis zur Blutabnahme 1 x 5 mg Pindolol ein.
Davon abweichend hatte P.G. am 35. Tag 2 x 5 mg
Pindolol eingenommen.
X.K. nahm am Untersuchungstag 2 x 5 mg Pindolol
ein.

Patient	Körper- gewicht Körper- oberfläche	Dosierung	Tagesdosis am Tag der Untersuchg.	Zeit nach letzter Dosis (h)	Plasma- spiegel (ng/ml)
R.K.	76 kg 1,93 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	2x 5 mg 2x10 mg	4,33 2,33	10,85 32,3
W.N.	72,4 kg 1,86 m ²	3x 5 mg 3x 5 mg	2x 5 mg 2x 5 mg	4 5,5	21,05 22,2
S.G.	83,2 kg 1,99 m ²	3x 5 mg			14,35
H.W.	90 kg 2,11 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	2x 5 mg 2x10 mg	5 5	16,75 44,95
A.B.	77 kg 1,91 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	2x 5 mg 1x10 mg	4,5 13	32,15 4,25
O.H.	76 kg 1,91 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	3x 5 mg 3x10 mg	1,4 1,7	10,15 61,1
H.S.	94 kg 2,10 m ²	3x 5 mg 2x10 mg 1x 5 mg	2x 5 mg 2x10 mg	4,5 5	15,7 32,7
K.P.	77,4 kg 1,94 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	2x 5 mg 2x10 mg	3 4,5	30,3 52,3
M.A.	74 kg 1,75 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	2 Tage abgesetzt 1x10 mg	- 2	0 58,35
M.K.	72,5 kg 1,90 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	2x 5 mg 2x10 mg	2,5 3,25	18,8 23,65
E.H.	76,4 kg 1,86 m ²	3x 5 mg 3x10 mg	1x 5 mg 2x10 mg	5 3	6,9 27,3

TABELLE 4

Plasmaspiegel von Hypertonikern

Die Therapieperiode umfaßte eine 3-wöchige
(H.S. 4 Wochen, E.H. 2,5 Wochen) Medikation
mit 3 x täglich 5 mg Pindolol und eine 3-wöchige
(H.W. 4 Wochen, K.P. 1,5 Wochen, E.H. 3,5 Wochen)
Medikation mit 3 x täglich 10 mg Pindolol
(W.N. 3 x täglich 5 mg, H.S. 2 x 10 mg und
1 x 5 mg täglich).

Patient	Körper- gewicht Körper- oberfläche	Zeit nach Beendigung d. Injekt. (Minuten)	Plasma- spiegel (ng/ml)
W.D. (a)	84 kg	4	9,1
		10	8,5
	1,94 m ²	16	8,5
H.K. (a)	79 kg	4	7,65
		10	7,05
	1,97 m ²	20,5	5,85
		30	2,05
J.N. (a)	69 kg	4	16,15
		10	14,25
	1,85 m ²	17	8,35
P.H. (a)	81,5 kg	4	12,75
		10	9,4
	2,05 m ²	20	5,85
A.F. (a)	73 kg	4	9,95
		10	7,45
	1,95 m ²	16	4,7
W.F. (v)	57 kg	10	12,65
	1,65 m ²	20	4,7
P.T. (v)	81,5 kg	10	8,9
	2,01 m ²	20	5,35
J.D. (v)	67,5 kg	12	5,75
	1,80 m ²	19	4,7
J.Z. (v)	65 kg	10	10,3
	1,76 m ²	24	7,95
J.B. (v)	126,5 kg	10	14,9
	2,42 m ²	23	5,1

TABELLE 5

Plasmaspiegel nach intravenöser Injektion

Die Dosierung betrug 1 mg Pindolol.

Die Injektion wurde über einen Zeitraum

von 5 Minuten vorgenommen.

Patient	Belastungsherzfrequenz (HF)				Abnahme der Belastungsherzfrequenz ($\Delta\%$)	
	P1	S1	S2,	P2	P1 / S1	P1 / S2
R.K.	164	106	105	123	35,37	35,98
W.N.	130	110	105	118	15,38	19,23
S.G.	-	117	-	-	-	-
H.W.	127	105	104	109	17,32	18,11
A.B.	152	109	111	141	28,29	26,97
O.H.	152	119	106	133	21,71	30,26
H.S.	152	107	105	143	29,61	30,92
K.P.	132	120	111	129	9,09	15,91
M.A.	158	(144) ⁺	116	149	(8,86)	26,58
M.K.	165	116	116	155	29,7	29,7
E.H.	137	120	116	146	12,41	15,33

Mittelwerte
($\pm$ S.D.)

n = 10 $\frac{147}{(\pm 14)}$ $\frac{113}{(\pm 6)}$ $\frac{109}{(\pm 5)}$ $\frac{135}{(\pm 15)}$

n = 9 $\frac{146}{(\pm 15)}$ $\frac{112}{(\pm 6)}$ $\frac{109}{(\pm 5)}$ $\frac{133}{(\pm 15)}$
(ohne S.G., M.A.)

⁺Patient nahm 2 Tage kein Pindolol ein

TABELLE 6

Mittelwerte der Belastungsherzfrequenz (HF) im steady state und prozentuale Abnahme der Belastungsherzfrequenz

- P1: HF am Ende der ersten Placeboperiode
(Vorbeobachtungsperiode, 3 Wochen
Placebomedikation).
- S1: HF am Ende der ersten Therapieperiode
(3 Wochen 3 x täglich 5 mg Pindolol,
H.S. erhielt diese Dosierung 4 Wochen,
E.H. 2,5 Wochen).
- S2: HF am Ende der zweiten Therapieperiode
(3 Wochen 3 x täglich 10 mg Pindolol.
H.W. erhielt diese Dosierung 4 Wochen, E.H. 3,5,
K.P. 1,5 Wochen, W.N. erhielt 3 x täglich
5 mg, H.S. täglich 2 x 10 mg und 1 x 5 mg
Pindolol).
- P2: HF am Ende der zweiten Placeboperiode
(Nachbeobachtungsperiode, im Mittel
3,5 Wochen, Extrembereiche 2 Wochen
(W.N., O.H.) und 5,5 Wochen (K.P.)).

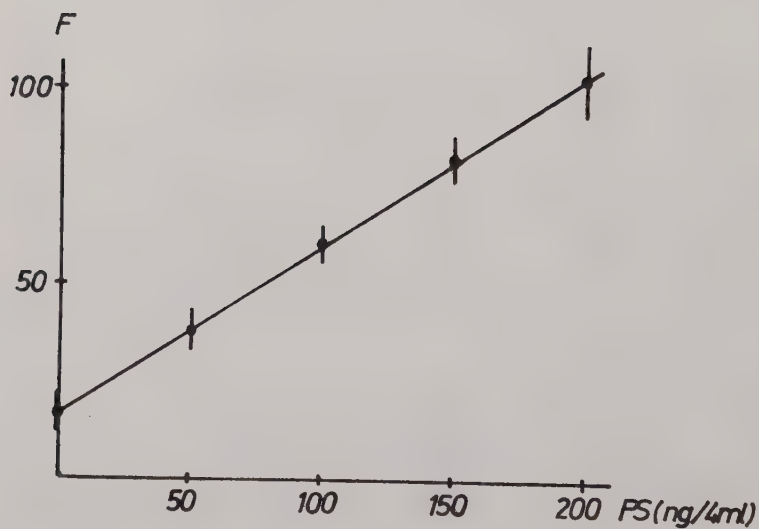


Abb. 1 Eichgerade

F = Skalenteile des Fluorometers

PS = Plasmaspiegel (zur Dimension siehe S.16).

Die vertikalen Balken stellen die Standardabweichungen ($\pm$ SD) dar.

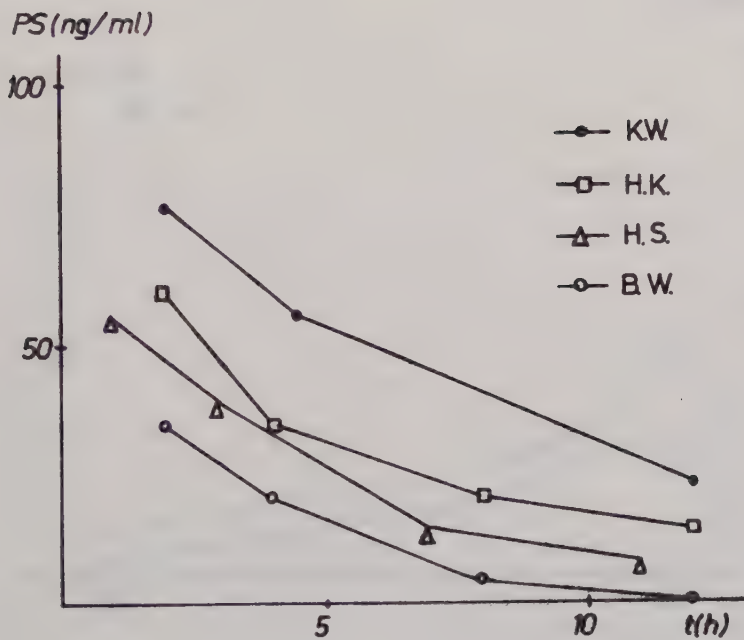


Abb. 2 Plasmaspiegel von 4 Probanden nach oraler Gabe von 10 mg Pindolol

PS = Plasmaspiegel

t = Zeit

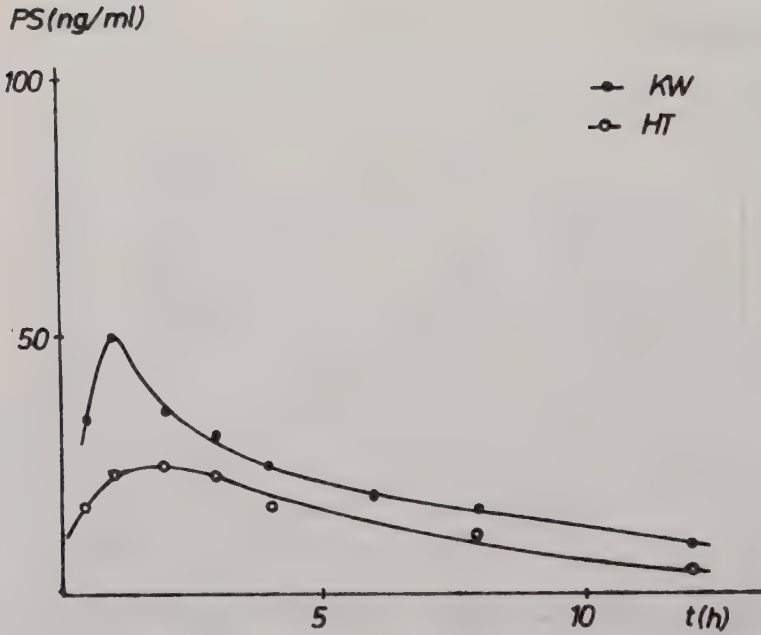


Abb. 3a Plasmaspiegel von 2 Probanden (K.W., H.T.)
nach oraler Gabe von 5 mg Pindolol
Einzelwerte im linearen Raster

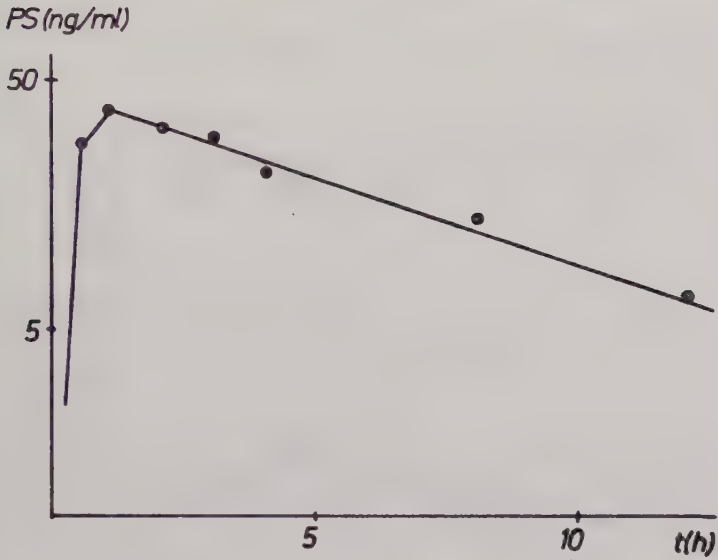
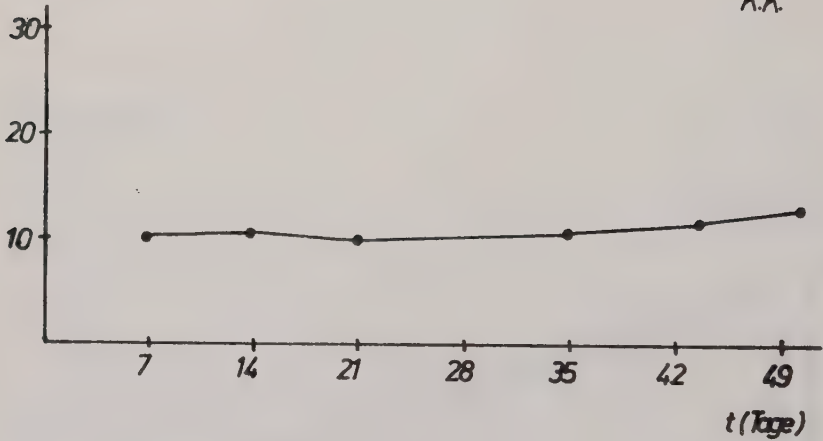


Abb. 3b Plasmaspiegel von 2 Probanden (K.W., H.T.)
nach oraler Gabe von 5 mg Pindolol
Mittelwerte im semilogarithmischen Raster

$PS(ng/ml)$

K.K.

 $PS(ng/ml)$

P.G.

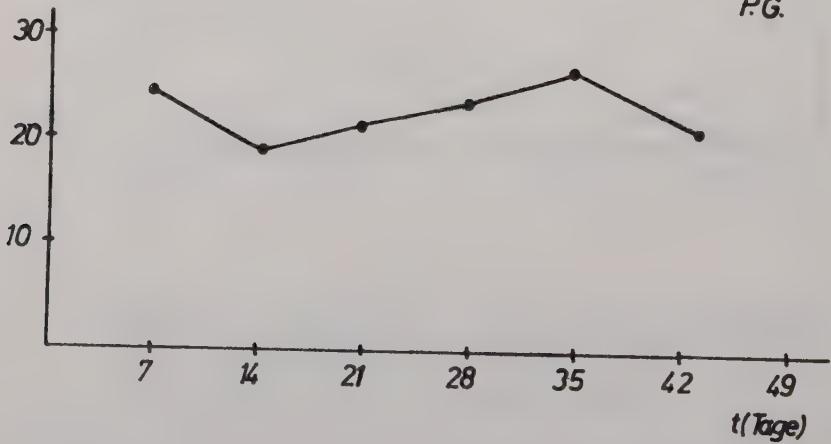
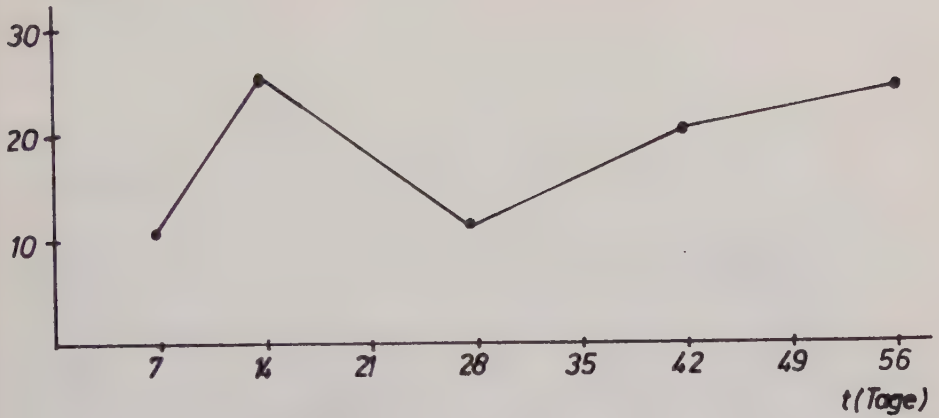


Abb. 4 Plasmaspiegel von 2 Patienten (K.K., P.G.)
unter Langzeittherapie mit täglich 15 mg
Pindolol oral (Ambulanzpatienten)

PS (ng/ml)

SM



PS (ng/ml)

X.K.

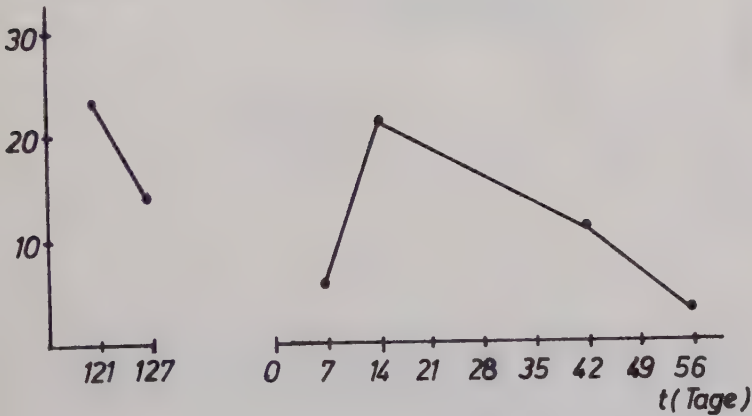


Abb. 5

Plasmaspiegel von 2 Patienten (S.M., X.K.)
unter Langzeittherapie mit täglich 15 mg
Pindolol oral (Ambulanzpatienten)

X.K. hatte nach 127 tägiger Therapiedauer
die Therapie für 21 Tage unterbrochen.

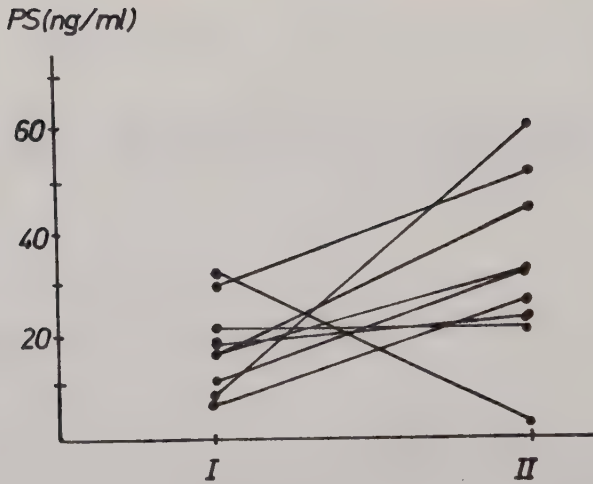


Abb. 6 Plasmaspiegel nach oraler Gabe von Pindolol bei Hypertonikern (Dosierung siehe Text)

I = erste Therapieperiode

II = zweite Therapieperiode

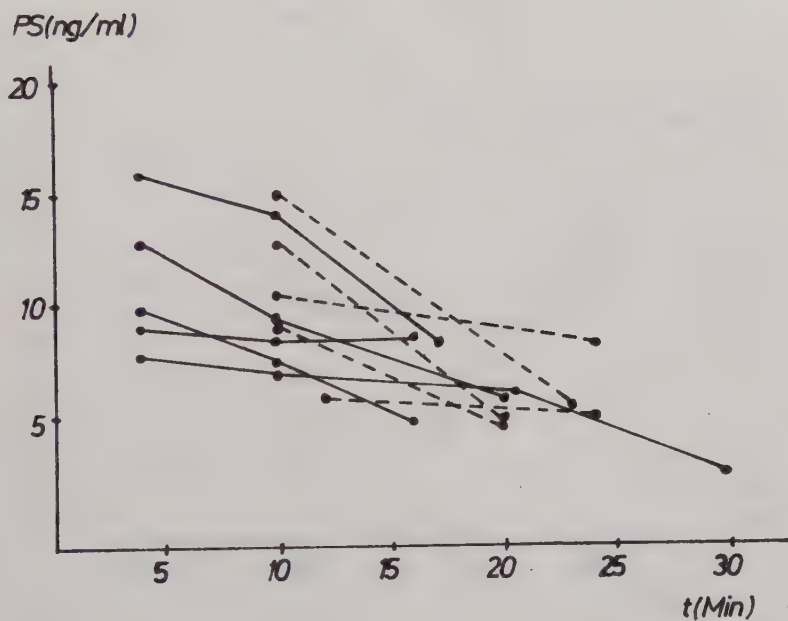


Abb. 7 Plasmaspiegel nach i.v.-Injektion von
1 mg Pindolol

Ausgezogene Linie: arterielle Blutabnahme
Unterbrochene Linie: venöse Blutabnahme

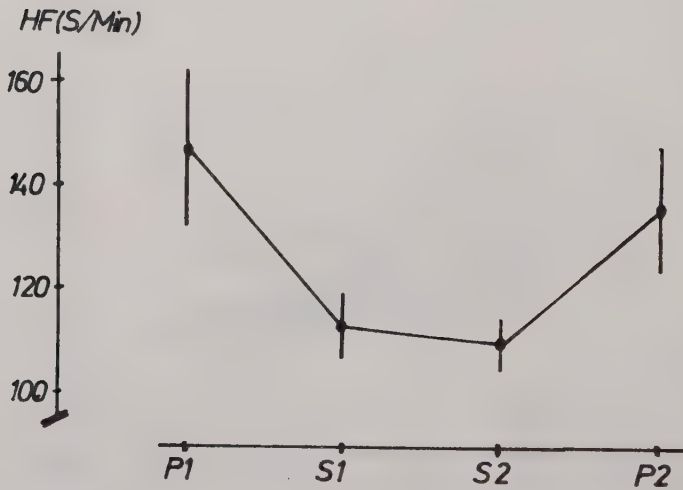


Abb. 8 Belastungsherzfrequenz (HF) unter Placebo- und Pindololtherapie

P = Placeboperioden
 S = Therapieperioden

Die vertikalen Balken stellen die Standardabweichungen ($\pm$ SD) dar.

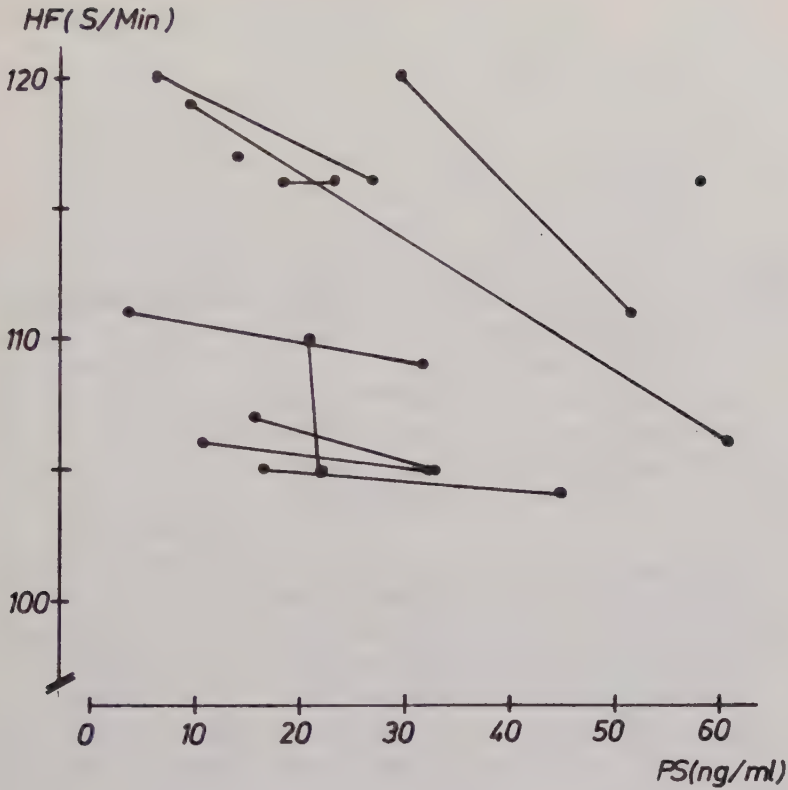


Abb. 9 Korrelation zwischen Belastungsherzfrequenz (HF) und Plasmaspiegel (PS)

$$r = -0,23$$

$$p < 0,2 \text{ (n.s.)}$$

$$n = 20$$

Denselben Patienten zugehörige Werte wurden durch eine Gerade verbunden.

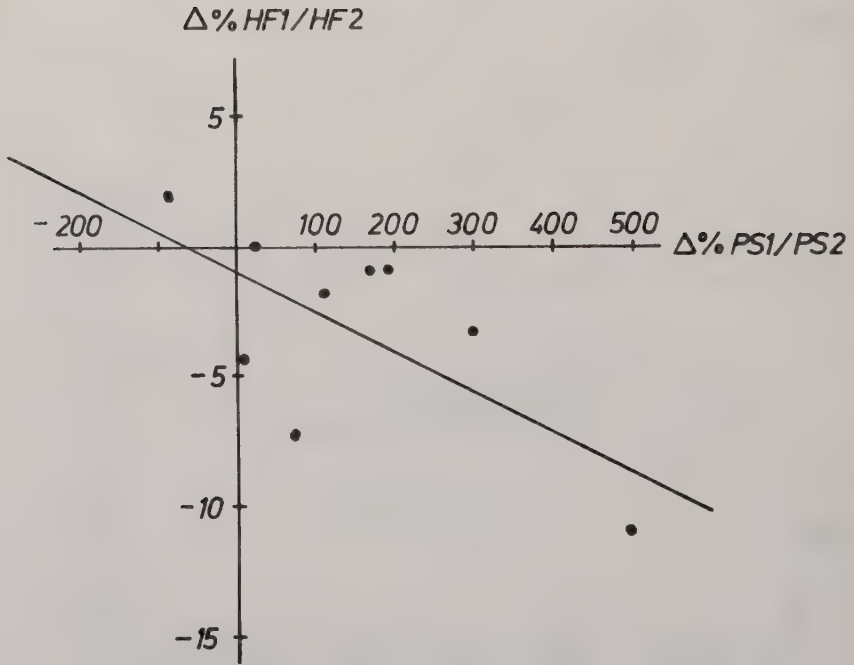


Abb. 10 Korrelation zwischen der Änderung des Plasmaspiegels ($\Delta\% PS_1/PS_2$) und der Änderung der Belastungsherzfrequenz ($\Delta\% HF_1/HF_2$)

$$r = -0,66$$

$$p < 0,05$$

$$n = 9$$

$$y = -0,99 - 0,015x$$

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die Wirkung eines Beta-Sympathikolytikums wird in vivo sowohl durch die Konzentration der Substanz im Erfolgsorgan, ihre Rezeptoraffinität und ihr spezifisches pharmakologisches Wirkungsprofil (Organselektivität, beta-adrenerge Eigenwirkung), als auch durch den aktuellen beta-adrenergen Antrieb bestimmt. Die für eine therapeutische Beta-Sympathikolyse notwendigen Dosen streuen deshalb erwartungsgemäß über einen weiten Bereich. Interindividuelle Unterschiede der Blutspiegel könnten dafür - neben dem wechselnden beta-adrenergen Antrieb - eine Erklärung liefern.

Wir führten deshalb bei ambulanten Patienten und freiwilligen Versuchspersonen Plasmaspiegelbestimmungen von Pindolol (Visken^R) unter Kontrolle der Beta-Sympathikolyse durch. Die Plasmaspiegel wurden fluorometrisch bestimmt. Als Maß für die beta-sympathikolytische Wirkung von Pindolol wurde die Belastungsherzfrequenz herangezogen.

Im einzelnen ergaben sich folgende Beobachtungen:

1. Nach dreiwöchiger oraler Therapie mit täglich 15 mg Pindolol wurde eine hochsignifikante Senkung der Belastungsherzfrequenz beobachtet ($p < 0,0005$, $n = 9$). Bei Erhöhung der Dosis auf täglich 30 mg trat demgegenüber nur eine geringe, aber statistisch signifikant höhere Frequenzsenkung auf.

2. Der höchste Plasmaspiegel nach dreiwöchiger Therapie mit 3 x täglich 5mg Pindolol oral (Blutabnahme im Mittel 4 h nach der zweiten Einzeldosis) lag um den dreifachen Betrag über dem niedrigsten Plasmaspiegel (11 - 32 ng/ml; n = 7).

Nach intravenöser Gabe von 1 mg Pindolol wurden bei einem anderen Kollektiv 10 Minuten nach Injektion Plasmaspiegel von 7 - 15 ng/ml (n = 9) bestimmt.

3. Plasmaspiegel und Belastungsherzfrequenz zeigten keine signifikante Korrelation. Zwischen der prozentualen Änderung des Plasmaspiegels und der prozentualen Änderung der Belastungsherzfrequenz bestand eine signifikante Korrelation von $r = -0,66$ ($p < 0,05$; n = 9). Im Einzelfall kann daher aus der Höhe des Plasmaspiegels nicht direkt auf das Ausmaß der beta-sympathikolytischen Wirkung von Pindolol geschlossen werden. Für den therapeutischen Einsatz ist eine individuelle, sich nach einfach zu messenden physiologischen Parametern, wie z.B. der Belastungsherzfrequenz, orientierende Dosierung zu fordern.

4. Nach Absetzen der Pindolol-Therapie kehrte die Belastungsherzfrequenz innerhalb von 3,5 Wochen nicht wieder zur Ausgangslage zurück. Dieser "carry-over"-Effekt war statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$; n = 10). Auf Grund einer noch 3 Wochen nach Therapieende von anderer Seite gesicherten Pindololausscheidung im Urin wird eine starke Gewebsbindung der Substanz - entsprechend einem tiefen Kompartiment - diskutiert.

VII. L I T E R A T U R

- Åblad, B., M. Ervik, J. Hallgren, G. Johnsson, L. Sölvell
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 44 (1972)
- Ahlquist, R.P. Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)
- Arbab, A.G., D.C. Hicks, P. Turner
Brit. J. Pharmacol. 42, 665P (1971)
- Ariëns, E.J. Arch. Pharmacol. 257, 118 (1967)
- Arndts, D., W. Pollmann
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.
277, 349 (1973)
- Augstein, J., D.A. Cox., A.L. Ham, P.R. Leeming, M. Snarey
J. med. Chem. 16, 1245 (1973)
- Barret, A.M. and J. Carter
Brit. J. Pharmacol. 40, 373 (1970)
- Barret, A.M., A.F. Crowther, C.D. Dunlop, R.G. Shanks,
L.H. Smith
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path.
Pharmacol. 259, 152 (1968)
- Barret, A.M. and V.A. Cullum
Brit. J. Pharmacol. 34, 43 (1968)
- Barret, A.M. and J.D. Fitzgerald
Am Heart. J. 76, 712 (1968)
- Bello, C.T., R.W. Sevy, C. Harakal, P.N. Hillyer
Amer. J. med. Sci. 253, 194 (1967)
- Bender, F., W. Sieger, K. Dotterweich
Ärztl. Forsch. 23, 359 (1969)
- Blinks, J.R. Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 673 (1967)
- Bodem, G., C.A. Chidsey
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 26 (1973)
- Bowen, E.J. Luminescence in Chemistry
D.van Nostrand Company, Ltd. London (1968)

- Brick, I., K.J. Hutchinson, D.G. McDevitt, I.C. Roddic,
R.G. Shanks
Brit. J. Pharmacol. 34, 127 (1968)
- Carruthers, S.G., J.G. Kelly, D.G. McDevitt, R.G. Shanks
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol 279,
R41 (1973)
- Chamberlain, A. Amer. J. Cardiol. 18, 321 (1966)
- Chamberlain, D.A., P. Turner, J.M. Sneddon
Lancet 2, 12 (1967)
- Coltart, D.J., D.G. Shand
Brit. med. J. 3, 731 (1970)
- Dengler, H.J. Arzneimittel Forsch. (Drug Res.)
21, 1484 (1971)
- Dengler, H.J. Arzneimittel Forsch. (Drug Res.)
22, 297 (1972)
- Dettli, L. Dosierungstheorie für die repetierte
Applikation reversibel wirkender
Pharmaka bei Eliminationsinsuffizienz
In: Pharmacological and clinical Signi-
ficance of Pharmacokinetics.
Schattauer Verlag Stuttgart-New York (1970)
- Dohadwalla, A.N., A.S. Freedberg, E.M.W. Vaughan
Brit. J. Pharmacol. 36, 257 (1969)
- Dost, F.H. Grundlagen der Pharmakokinetik
G. Thieme Verlag Stuttgart (1968)
- Dugan, R.P. Analytical Chemistry 33, 1630 (1961)
- Dunlop, D., R.G. Shanks
Brit. J. Pharmacol. 32, 201 (1968)
- Eisenbrand, J. Fluorimetrie
Wissensch. Verlagsgesellschaft Stutt-
gart (1966)
- Evans, G.H., D.G. Shand
Clin. Pharmacol. Ther. 14, 494 (1973)

- Fitzgerald, J.D., B. Scales
Int. J. clin. Pharmacol. 1, 467 (1968)
- Fleckenstein, A., H.J. Döring, H. Kammermeier,
Klin. Wschr. 46, 343 (1968)
- Fleckenstein, A., H. Kammermeier, H.J. Döring, H.J. Freund
Z. Kreisla.Forsch. 56, 839 (1967)
- Frick, M.H., J. Heikkilä, Lucmanmäki
Pharmacol. clin. 2, 134 (1970)
- Garret, E.R.
The Clinical Significance of Pharmacokinetics.
In: Pharmacological and clinical
Significance of Pharmacokinetics.
Schattauer Verlag Stuttgart-New York
(1970)
- George, C.F., T. Fenyvesi, M.E. Conolly, C.T. Dollery
Europ. J. clin. Pharmacol. 4, 74 (1972)
- Gibberd, F.B., J.F. Dunne, A.J. Handley, B.L. Hazleman
Brit. med. J. 1, 147 (1970)
- Gillmann, H.
Arzneimittel Forsch. (Drug Res.) 22,
283 (1972)
- Giudicelli, J.F., H. Schmitt, J.R. Bossier
J. Pharmacol. exp. Ther. 168, 116 (1969)
- Gugler, R., W. Herold, H.J. Dengler
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 17 (1974)
- Hahn, L.
Persönliche Mitteilung (1974)
Dissertation in Vorbereitung
- Hill, R.C., P. Turner
Brit. J. Pharmacol. 2, 368 (1969)
- Hornbrock, K.R.
Fed. Proc. 28, 1381 (1970)
- Johansson, R., C.G. Regardh, J. Sjögren
Acta pharm. Suec. 8, 59 (1971)
- Johnsson, G., J. Sjögren, L. Sölvell
Europ. J. clin. Pharmacol. 3, 74 (1971)

- Kaltenbach, M., H.J. Becker, V. Graef, H. Hunscha
Med. Klinik 11, 494 (1970)
- Kaye, C.M., D.G. Robinson, P. Turner
Brit. J. Pharmacol. 48, 155 (1973)
- Koch-Weser, J. New. Engl. J. Med. 287, 227 (1972)
- Kumana, C.R., C. M. Kaye
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 243(1974)
- Lands, A.M., A. Arnold, J.P. McAuliff, F.P. Luduena, T.G.
Brown jun.
Nature 214, 597 (1967)
- Lands, A.M. and T.G. Brown jun.
Prov. Soc. Exp. Biol. Med. 116, 331(1964)
- Laverty, R., K.M. Taylor
J. Pharmacol. 202, 605 (1968)
- Lubawski, I., J. Wale
Europ. J. Pharmacol. 6, 345 (1969)
- Lydtin, H.
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 30, 96(1970)
- Lydtin, H., T. Kusus, W. Daniel, W. Schierl, M. Ackenheil,
H. Kempter, G. Lohmoller, M. Niklas, I. Walter
Amer. Heart. J. 83, 589 (1972)
- Molzahn, M., Th. Dissmann, R. Gotzen
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, 570(1968)
- McLean, C.E., C.D. Burton
Angiology 21, 536 (1970)
- Nayler, W.G., J. Stone, V. Mack, T.E. Love
J. Pharmacol. exp. Ther. 165, 225 (1969)
- Nigam, P.D., A.S. Malhotra
Brit. med. J. 1, 742 (1973)
- Ohnhaus, E.E., E. Nuesch, J. Meier, F. Kalberer
Europ. J. clin. Pharmacol 7, 25 (1974)
- Olsson, S.B., E. Varnauskas
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 214(1973)

- Pacha, W.L. Sep. *Experientia* 25, 803 (1969)
- Paterson, J.W. M.E. Conolly, C.T. Dollery, A. Hayes,
R.G. Cooper
Pharmacol. clin. 2, 127 (1970)
- Phillips, E.M., D. Hicks
Europ. J. clin. Pharmacol. 5, 158 (1973)
- Prichard, B.N.C., P.M.S. Gillam
Brit. med. J. 1, 7 (1969)
- Rawlins, P.C., M. Frisk-Holmberg, M. Lind, J. Östman,
F. Sjöqvist
Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 353 (1974)
- Remmer, H. *Arzneimittel Forsch. (Drug Res.)* 22,
292 (1972)
- Ritschel, W.A. *Dtsch. Apoth. Ztg.* 49, 1909 (1970)
- Robinson, B.F., S.E. Epstein, G.D. Beisa, E. Braunwald
Circulation Res. 19, 410 (1966)
- Robison, G.A., R.W. Butcher, E.W. Sutherland
Ann. N.Y. Acad. Sci. 139, 703 (1967)
- Saameli, K. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 25,
219 (1967)
- Saameli, K. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 25,
432 (1967)
- Saameli, K. Die pharmakologische Charakterisierung
beta-sympathikolytischer Substanzen
In: Die therapeutische Anwendung beta-
sympathikolytischer Stoffe.
Schattauer Verlag, Stuttgart (1972)
- Sutherland, E.W. and T.W. Rall
Pharmacol. Rev. 12, 265 (1960)
- Schneck, D.W., V.S. Aoki, F.W. Kroetz, W.R. Wilson
Clin. Pharmacol. Ther. 13, 685 (1972)
- Shand, D.G., E.M. Nucholis, J.A. Oates
Clin. Pharmacol. Ther. 11, 121 (1970)

- Shand, D.G., R.E. Rangno
Pharmacology 7, 159 (1972)
- Shand, D.G., R.E. Rangno, G.H. Evans
Pharmacology 8, 344 (1972)
- Thompson, F.D., A.M. Joeke, D.M. Foulkes
Am. Heart J. 85, 427 (1973)
- Ulrych, M., E.D. Frohlich, H.P. Dustan, I.H. Page
Circulation 37, 411 (1968)
- Walter, I., T. Kusus, H. Lydtin
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77, 940(1971)
- Wieland, Th.
Die Praxis des organischen Chemikers, 85
Walter de Gruyter u. Co. Berlin (1962)

Herrn Professor Dr.H.Lydtin danke ich
herzlich für die vielfältigen Anregungen
und die wohlwollende Betreuung bei der
Durchführung dieser Arbeit. Mein beson-
derer Dank gilt auch den Mitarbeitern
der Arbeitsgruppe Lydtin für kollegiale
Zusammenarbeit und wertvolle Ratschläge.

L E B E N S L A U F

Geboren am 27. August 1941 in Ulm/Donau als Sohn des Chirurgen Dr. med. Wilhelm Wagner, verstorben 1958, und seiner Ehefrau Ruth, geb. Groeschke. Verheiratet seit 1966 mit Karin, geb. Hospach, zwei Kinder.

1947 - 1951 Volksschule in Ulm.

1951 - 1960 Humboldt-Gymnasium Ulm.

Februar 1960 Reifeprüfung am Humboldt-Gymnasium Ulm.

1960 - 1962 Apothekerpraktikum in der Pelikan-Apotheke Ulm-Söflingen, abgeschlossen mit der pharmazeutischen Vorprüfung. Anschließend Tätigkeit als Vorexaminierter.

Sommersemester 1963 bis Sommersemester 1966 Studium der Pharmazie an der Universität Würzburg.

Oktober 1966 Pharmazeutisches Staatsexamen.

1967 Tätigkeit als Kandidat der Pharmazie in der Pelikan-Apotheke Ulm-Söflingen.

1968 Ableistung des Grundwehrdienstes als Stabsapotheker d.R.. Wissenschaftliche Tätigkeit am pharmazeutischen Institut der Universität Würzburg bei Herrn Prof. Dr. Riehl auf dem Gebiet der pharmazeutischen Technologie.

Mai 1968 Bestallung als Apotheker.

Sommersemester 1969 bis Sommersemester 1973 Studium der Medizin an der Universität München.

Oktober 1969 Naturwissenschaftliche Vorprüfung.

Oktober 1970 Ärztliche Vorprüfung.

Dzember 1973 Medizinisches Staatsexamen.

1.1.1974 - 30.4.1974 Internistische Medizinal-
assistentenzeit auf der I. Medizinischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München-Harlaching.

1.7.1974 - 31.10.1974 Chirurgische Medizinalassisten-
tenzeit auf der Chirurgischen Abteilung des Städtischen
Krankenhauses München-Harlaching.

1.11.1974 - 31.12.1974 Medizinalassistent in der
Dermatologischen Universitätsklinik München.

Seit 1.1.1975 Medizinalassistent in der Medizinischen
Poliklinik der Universität München.

